

原 著

沙烏地阿拉伯地區鐮刀血球特質與
鐮刀血球貧血症之研究

葉啓松

摘 要

本研究主要在探討鐮刀血球特質(Sickle cell trait, SCT)在沙國健康居民中之分布,以及鐮刀血球貧血症(Sickle cell anemia, SCA)在該國貧血患者中所佔的比例。1981年1月至1986年12月期間,在沙國霍埠醫院取得健康捐血者之血液樣本45,000件(男43,200 女1,800)做SCT之調查。血液樣本經化學去氧鐮狀化法($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$ 處理)試驗後,呈陽性者7,875例(17.5%)。這些陽性樣本再經血紅素電泳法分析,結果沒有HbA₁A₂(正常者)和HbSS(SCA); HbA₁FS(Thalassemia-SCT懷疑者)4例(0.009%)且預後良好無死亡例; HbAS(SCT)者,7,871例(17.49%),其中男性7,753例為男性樣本之18.0%,女性118例為女性樣本之6.6%。在同一期間收集該院住院貧血患者1,802例之血液(男1,232, 女570)做SCA之調查。以封片法檢測後呈陽性者179例(9.9%)。這些陽性樣本再經血紅素電泳分析,結果Heterozygote state有17例(0.94%),包括HbSC 2例(男女各1)無例死亡; HbA₁FSA₂(S-Thalassemia)15例(男13 女2)其中1例死亡。Homozygote state(HbSS)有162例(9.0%,男130 女32)其中13例死亡並包括一名罕有的AIDS, CML(chronic myelocytic leukemia), SCA同時合併症例。本研究工作結果顯示沙國SCT和SCA出現之頻率甚高,甚至超過其他被認為高頻率之地區。因此沙國實應全面改善近親通婚之習俗,以降低此種遺傳特質在家族或部落中出現的頻率。

鐮刀血球貧血症(sickle cell anemia)乃是一種同一變異基因(HbS)結合而導致的慢性溶血性貧血。大部分發現於撒哈拉沙漠以南

衣索匹亞高地,地中海沿岸國家,印度及美洲各地移民來自非洲之黑人。除了臨床常見症狀如貧血、關節痛、腿部潰瘍和疼痛等,紅血球

呈現鐮刀狀為其常見之特性。1910年芝加哥醫師 Herrick⁽¹⁾發現鐮刀狀紅血球第一例於美國黑人患者之血液。接著 1917 年 Emmel⁽²⁾首度採用試管內試驗將患者血液用黏土封片數天後，發現其紅血球會呈現鐮刀狀。後來在 1923 年 Hahn 和 Gillespie⁽³⁾發現患者在氧氣壓力低於 45 mmHg 時，其紅血球會變成鐮刀狀。直到 1957 年 Ingram⁽⁴⁾用 trypsin 消化血紅素後，再以電泳法和層色分析法判別出正常 Hb 和 HbS 不同 peptide 之處，證實 β -chain 第六位置的 Glutamic acid 被 valine 所取代。後來各種不正常血紅素如 HbC、HbD、HbE 等之異常結構也陸續被確定。

由於 SCT 之基因 HbS 主要分布於非洲、地中海沿岸和印度等地區，至於此種不正常基因在中東阿拉伯地區居民中出現頻率有多少，以及此地區貧血患者有多少是屬於鐮刀血球貧血症，這是一個值得探討的問題。本研究工作採用試管內缺氧測驗法及血紅素電泳分析法，調查沙烏地阿拉伯地區居民 SCT 和貧血患者 SCA 之頻率，觀察其死亡率、致死原因或預後之情形，並和其他地區比較之。

材料與方法

鐮刀血球特質(SCT)之調查分析：於 1981 年 1 月至 1986 年 12 月期間，從沙烏地阿拉伯霍埠醫院收集健康供血者血液樣本 4 萬 5 千例(男 43,200 例、女 1,800 例)，且血紅素皆大於 14.0 gm/dl、GOT 小於 30、GPT 小於 35、HbsAg 陰性、梅毒血清反應陰性。血液樣本經化學去氧鐮狀化試驗法(2% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$ 1 ml 加 1 μl 血液)處理 10 分鐘後判讀，陽性者呈不透明液，看不到玻璃試管後面之黑色背影。呈陽性之血液樣本再用血紅素電泳法分析。過程是先用 pH 8.6 之 Barbitol 電泳緩衝液配製紅血球懸浮液，然後將血紅素檢體壓入 Cellulose acetate 薄膜，在 200 伏特電壓下泳動一小時，用 BPB 染色 15 分鐘後用洗液洗滌

之，置於室溫乾燥後以 Densitometer 測量記錄之。

鐮刀血球貧血症(SCA)之調查分析：於前述同一期間收集 Hb 小於 10.0 gm/dl 貧血患者血液樣本 1,802 例(男性 1,232 例，女性 570 例)，用封片缺氧法觀察紅血球是否在缺氧狀況下呈現鐮刀形，陽性例再用上述之血紅素電泳法分析之。

結果

鐮刀血球特質(SCT)調查結果：4 萬 5 千例健康捐血者之中，SCT 陽性例有 7,875 例(17.5%)，其中男性 7,756 例(男性之 17.95%)女性 119 例(女性之 6.6%)。追加血紅素電泳分析結果，男性方面實際為 HbAS 有 7,753 例(17.95%)，HbA₁FS 有 1 例(0.05%)，女性方面 HbAS 118 例(6.6%)，HbA₁FS 有 1 例(0.05%)。故真正 SCT (HbAS) 共有 7,871 例(17.49%)，HbA₁FS 共 4 例(0.009%)見表 1。本調查得知之 SCT 者大致沒有臨床症狀，無例死亡。

鐮刀血球貧血症(SCA)調查結果：1,802 例之貧血患者血液樣本，封片測試法呈陽性者有 179 例(9.9%)，其中男性 144 例(男性之

表 1 健康捐血者樣本化學去氧試驗及血紅素電泳分析結果。

性 別	方 法	化學去氧試驗 陽性例	血紅素電泳分析
男	43,200	7,756 (17.95%)	HbSS 0 HbAS 7,753(17.95%) HbA ₁ FS 3(0.007%)
女	1,800	119(6.6%)	HbSS 0 HbAS 118(6.6%) HbA ₁ FS 1(0.05%)
合計	45,000	7,875(17.5%)	HbAS 7871(17.49%) HbA ₁ FS 4(0.009%)

表2 貧血患者樣本封片法及血紅素電泳分析結果。

方 性 別	封片法 陽性例	血紅素電泳分析	死亡例(率)
男 1,232	144(11.7%)	HbSS 130(10.6%) HbSC 1(0.08%) HbA ₁ FSA ₂ 13 (1.06%)	3(6.2%) 0 0
女 570	35(6.1%)	HbSS 32(5.6%) HbSC 1(0.18%) HbA ₁ FSA ₂ 2(0.35%)	5(15.6%) 0 1(50%)
合計 1,802	179(9.9%)	HbSS 162(9.0%) HbSC 2(0.11%) HbA ₁ FSA ₂ 15 (0.83%)	13(8.0%) 0 1(6.7%)

表3 鐮刀血球貧血症 13 例死亡原因。

病 名	例 數	比 率
1. 敗血症	4	31%
2. 非典型肺炎	3	23%
3. 肝昏迷	2	15%
4. 沙門氏菌骨髓炎	2	15%
5. 腎衰竭	1	8%
6. 愛滋病及 慢性骨髓性白血病	1	8%

11.7%) 女性 35 例(女性之 6.1%)。各陽性例追加血紅素電泳分析結果, 男性方面實際 HbSS 有 130 例(10.6%), HbSC 有 1 例(0.08%), HbA₁FSA₂ 有 13 例(1.06%)。女性方面 HbSS 有 32 例(5.6%) HbSC 有 1 例(0.18%) HbA₁FSA₂ 有 2 例, 故實際 SCA (HbSS) 共為 162 例(9.0%), HbSC 有 2 例(0.11%), HbA₁FSA₂ 有 15 例(0.83%)。又 HbSS 死亡例男 8 女 5, HbA₁FSA₂ 死亡例女 1(見表 2)。

SCA 13 死亡例中以敗血症 4 例(31%) 占最高, 其次依序見表 3。

討 論

本研究結果發現沙烏地阿拉伯地區居民 HbAS(SCT 者) 出現之頻率高達 17.49%, 此數值約為 1956 年 Schneider⁽⁵⁾ 調查美國黑人所得 9% 的二倍, 亦比 Konotey-Ahulu⁽⁶⁾ 調查中非洲迦納人之 10% 來得高。而貧血病患中 HbSS Homozygote state 者亦高達 9.0%, 此數值高於 Mayerson 氏⁽⁷⁾ 1959 年在美國所做之調查, 亦略高於 Neel 氏⁽⁸⁾ 1973 年調查拉丁美洲黑人及加勤比海地區居民所得之結果。

帶鐮刀血球特質(SCT)者乃不正常基因 HbS 及正常基因 HbA 之合併體, 亦即所謂之 HbAS heterozygote state。根據 1951 年 Neel⁽⁹⁾ 及 1953 年 Itano⁽¹⁰⁾ 研究 HbAS 者發現其 S 含量幾乎皆小於 50% 以下, 故通常無臨床症狀。即使稍有尿濃縮不足 (hyposthurnuria)⁽¹¹⁾ 亦很少併發成血尿, 且血片除了 Target cell 外大部份仍屬正常, 且病人預後一般亦良好。此外在缺少氧氣狀況下(如在高空或飛行時), 帶 SCT 者假如腎髓質因受逆流濃縮機轉引起高滲透力, 亦有可能會引起紅血球鐮狀化現象及腎髓質梗塞與血尿症狀⁽¹²⁾。

雖然帶 SCT 者本身通常無臨床症狀, 但是如果夫妻皆為 HbAS, 則根據孟德耳遺傳定律, 其子女成為 HbSS 之或然率為 25%, 此種兒女之性命將飽受鐮刀血球貧血症之威脅。根據本調查研究之結果, 沙烏地阿拉伯地居民 HbAS 出現之頻率為 17.49%, 因此該地區一對夫婦夫與妻皆為 HbAS 之或然率為 $17.49\% \times 17.49\% = 3.1\%$, 而這種夫婦所生兒女是 HbSS 之或然率為 $3.1\% \times 25\% = 0.8\%$ 。亦即在沙國 125 個新生兒中有一個嬰兒為 HbSS homozygote state, 這種出現率可謂相當驚人, 如果再加上近親通婚的風俗, 則 HbSS 之出現頻率會更顯著的提升。例如本研究調查 1802 例貧血患者就發現有 162 例(9.0%) 為

HbSS，其中有 13 例(8%)因患貧血症而導致死亡。爲了預防此種遺傳性疾病在此地區如此猖獗，至少沙國應全面改善近親通婚之習俗，以減少 SCT 基因在家族或部落中出現之頻率。

鎌刀血球貧血症之 13 死亡例中有 4 例因敗血症致死(31%)。這些患者因腿部潰瘍，骨骼發育不正常，且血鐵質沈著於不同之器官如肝、脾、腎、淋巴結、骨髓及心臟等，引起血液循環不良而導致心臟擴大，造成細菌侵襲繁殖的良好條件，是爲第一大死因。非典型肺炎有 3 例佔 23%，爲第二大死因。此類患者因肺部梗塞引起胸部疼痛及呼吸困難，正如 1957 年 Moser⁽¹³⁾所述相當強調肺部梗塞與 Sickle cell crises 時有緊密的關係。因肝昏迷而致死的有二例，1953 年 Green⁽¹⁴⁾曾研究探討過 Sickle cell crises 會引起肝功能不良而致死的病例，這些病患在孩童時期出現脾臟腫大，接著因纖維化而引起血栓並導致脾臟鈣化、黃疸、肝脾腫大而呈現肝能不良。亦有二例因沙門氏菌骨髓炎而致死，此乃因 Sickle cell crises 後骨髓之反應而形成骨骼硬化症，再因沙門氏菌之感染而導致骨髓炎致死。此種病例可參考 Hook⁽¹⁵⁾和 Roberts⁽¹⁶⁾之報告而得到見證。因腎衰竭而致死有一例，這是因爲腎乳狀頭壞死引致腎衰竭後遺症，此例和 1963 年 Harrow⁽¹⁷⁾所述 SCT 患者腎乳狀頭壞死引起血尿而死亡相似。在 13 死之例中有一例較爲特殊，此病患爲 39 歲男性，住院時除 Sickle cell crises 外亦患有 AIDS 和慢性骨髓性白血病(CML)。此患者非同性戀者、藥物癮者及卡波氏瘤患者。探討其因，也許和在美國時因 Sickle cell crises 住院時輸過血有關，Fullerton⁽¹⁸⁾研究奈及利亞 190 名 HbSC 孕婦發現有 10%死亡率，在本研究中僅發現二名貧血患者爲 HbSC 而且其預後情況比 HbSS 患者良好。

此外本調查亦發現 HbS-Thalassemia 有 15 例(0.83%)，此數值亦高於其他之地區。

誌 謝

由於沙國霍埠大醫院實驗診斷科中外醫檢師通力合作及科主任 Dr. Manir 與沙國衛生部龐大基金之贊助，共同完成一艱鉅研究工作，特此一併誌謝。

參考文獻

1. Herrick JB: Peculiar elongated and sickle-shaped red corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med 6; 5 17, 1910.
2. Emmel VE: A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles. Arch Intern Med 20; 5 8 6, 1917.
3. Talsferro WH, Hack JG: The inheritance of sickle cell anemia in man. Genetics 8; 5 94, 1923.
4. Ingram VIM: Gene mutation in human hemoglobin. The chemical difference between normal and sickle cell hemoglobin. Nature 180; 32 6, 19 5 7.
5. Schneider RG: Incidence of electrophoretically distinct abnormalities of hemoglobin in 1 55 0 Negro hospital patients. Am J Clin Path 2 6; 170, 19 5 6.
6. Konotey-Ahulu FID: The effect of environment on sickle cell disease in west Africa. in Sickle cell disease: Diagnosis, Management, Education, and Research. eds Abranson H, Bertles JF, Wethers DL. St. Louis, CV Mosby Co., p.20, 1973.
7. Mayerson RM: Incidence and significance of abnormal hemoglobin. Am J Med 2 6; 5 43, 19 5 9.
8. Neel JV: Sickle cell disease. A world wide problem. in Sickle cell disease: Diagnosis,

- Management, Education, and Research. eds Abranson H, Bertles JF, Wethers DL. St. Louis, CV Mosby Co., p.4, 1973.
9. Neel JV, Wells IC, Itano HA: Familial differences in the proportion of abnormal hemoglobin in sickle cell tract. *J Clin Invest* 30; 1120, 1951.
 10. Itano HA: Qualitative and quantitative control of adult hemoglobin synthesis a multiple allele hyperthese. *Am J Hum Gen* 5; 34. 1953.
 11. Cochran RT: Hyposthenuria in sickle cell state. *Arch Intern Med* 112; 120, 1963.
 12. Perillie PE, Epstein FH: Sickling phenomenon produced by hypertonic solution: A possible explanation for the hyposthenuric of sickle anemia. *J Clin Invest* 42; 570, 1963.
 13. Moser KM: The relationship between pulmonary infarction, copulmonale and the sickle cell states. *Am J Med* 22; 561, 1957.
 14. Green TW: The liver in sickle cell anemia. *Bull John Hopkins Hosp* 92; 99, 1953.
 15. Hook EW: Salmonella osteomyelitis in patients with sickle cell anemia. *New Engl J Med* 257; 403, 1957.
 16. Roberts AR: Sickle cell disease with salmonella osteomyelitis. *J Pediat* 52; 170, 1958.
 17. Harrow BR: Roentgenologic demonstration of renal papillary necrosis in sickle cell tract. *New Engl J Med* 268; 969, 1936.
 18. Fullerton WT: Hemoglobin SC disease in pregnancy; A review of 190 cases in abnormal hemoglobin disease. *Blood* 25; 218, 1965.

Studies on Sickle Cell Anemia and the Frequency of Sickle Cell Trait in Saudi Arabia.

Chi-Sung Yeh

ABSTRACT

The frequency of sickle cell trait in healthy residents and the percentage of sickle cell anemia in anemia patients of Saudi Arabia were investigated in this work. Blood samples were collected from 45,000 healthy blood donors (43,200 male, 1,800 female) at a hospital in Saudi Arabia for sickle cell trait study. The samples were screened by sodium metabisulfite treatment method. The samples which showed positive reaction (7,875 cases, 17.5%) were further analyzed by hemoglobin electrophoresis on cellulose acetate. The results indicated that 7,871 cases (17.49%) were HbAS including 7,753 cases male (18.0% of male) and 118 cases female (6.6% of female). The remaining 4 cases (0.009%) were HbA₁FS, and no HbA₁A₂ or HbSS was observed. Blood samples of 1,802 (1,232 male, 570 female) anemia patients of the hospital were also collected for sickle cell anemia study. The samples were tested with Sealing method and 179 cases (9.9%) which gave positive results were further analyzed by hemoglobin electrophoresis. The results revealed that 162 cases (9.0%, 130 male, 32 female) were HbSS, 2 cases (1 male, 1 female) were HbSC, and 15 cases (13 male, 2 female) were Sickle-Thalassemia. Among 162 cases of sickle cell anemia, 13 patients were dead and one of them was suffered from sickle cell crises, AIDS, and chronic myelocytic leukemia. The results of this work indicated that the frequency of sickle cell trait (17.49%) in Saudi Arabia residents was higher than that of the other areas. In this country, theoretically, the possibility of a resident who was born to be a HbSS was calculated to be 0.8% (1:125). As a matter of fact, 9.0% of anemia patients were found to be suffered from sickle cell crises.

Key words: Saudi Arabia, Sickle cell trait, Sickle cell anemia, Cellulose acetate electrophoresis.